

MENU

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-175857

(43)Date of publication of application : 30.06.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/195

A61K 9/06

A61K 31/73

(21)Application number : 08-339839

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 19.12.1996

(72)Inventor : NIIHARA KAZUO

(54) WOUND HEALING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject healing agent composed of a gelatinous hydrocarbon containing a specific amino acid and having improved wound-healing effect.

SOLUTION: This agent contains (A) a gelatinous hydrocarbon containing one or more compounds selected from glutamine, arginine and their derivatives and preferably further (B) chitin, chitosan or their derivatives. The gelatinous hydrocarbon is produced e.g. by gelatinizing a liquid paraffin with 5-10wt.% of a polyethylene resin and the content of the glutamine, etc., is about 0.001-60 wt.%. The daily administration rate of the agent is preferably 10 ng/kg to 10 g/kg.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開平10-175857

(43)公開日 平成10年(1998) 6 月30日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/195	A D T	A 6 1 K 31/195	A D T
9/06		9/06	C
31/73		31/73	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)			
(21)出願番号	特願平8-339839		
(22)出願日	平成 8 年(1996)12月19日		
(71)出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号		
(72)発明者	新村 和夫 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学 工業株式会社内		

(54) 【発明の名称】 創傷治療剤

(57) 【要約】

【課題】 第1 発明は、グルタミンやアルギニンの創傷部位における治癒促進作用を発揮させた、より高い創傷治療効果をもつ創傷治療剤を提供する。第2 発明は、更に、グルタミンやアルギニンの創傷部位における治癒促進作用を発揮させると共に、キチン、キトサン又はこれらの誘導体の創傷治療効果をより発揮させた、より一層高い創傷治療効果をもつ創傷治療剤を提供する。

【解決手段】 グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種を含有するゲル化炭化水素（例、プラスチベース（商品名）：大正製薬社製）からなる軟膏剤であることを特徴とする創傷治療剤、及び、更に、キチン、キトサン又はこれらの誘導体を含有する上記の創傷治療剤。

(2)

特開平10-175857

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種を含有するゲル化炭化水素からなる軟膏剤であることを特徴とする創傷治療剤。

【請求項2】 更に、キチン、キトサン又はこれらの誘導体を含有する請求項1記載の創傷治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は創傷治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、皮膚潰瘍や褥創の治療においては、壊死組織を除去し、抗菌剤により細菌の増殖を抑制しつつ患者の自然治癒力により、肉芽の形成、表皮の再生を期待する方法が主であった。すなわち、抗生物質含有軟膏を多くの場合使用し、細菌などの増殖を抑制しつつ患者自身のもつ自然治癒力により、肉芽の形成、表皮の再生を待つ方法を取ってきた。

【0003】しかしながら、近年になって、創傷治療に関する基礎的研究の進歩と共に、肉芽形成や表皮形成を積極的に促進する薬剤や治療法が望まれるようになり、肉芽形成や表皮再生を促進する物質が臨床に应用されるようになってきた。このような物質として、例えば、キチン、キトサンが創傷治療効果を有することが知られており、創傷被膜材として注目されている。

【0004】また、各種の特殊栄養成分やその投与経路、蛋白同化ホルモンの投与などの積極的な栄養管理が創傷治療を促進させることが明らかにされてきた。これらの栄養成分としては、グルタミン、アルギニン、ビタミンなどが挙げられる（深柄和彦、斉藤英昭；別冊・医学のあゆみ、ベッドサイド管理シリーズ、創傷・炎症・疼痛管理のてびき、39～44頁、1996年）。

【0005】グルタミンは体内に最も豊富に存在するアミノ酸であり、かつ体内で合成される非必須アミノ酸であるため、栄養管理に際して以前には補充投与の必要性が認識されたことがなく、現在まで市販されてきたものの静注用アミノ酸液にも含まれてはいない。しかし、侵襲時には腸管粘膜の主なエネルギー源とされるグルタミン投与の意義が検討されるようになってきている（望月英隆、吉村一克；医学のあゆみ、Vol. 173, No. 5, 387～390頁、1995年）。

【0006】アルギニンは尿素サイクルにかかわる重要なアミノ酸として知られているが、その他、免疫増強作用、ホルモン分泌促進、近年では種々の生理活性をもつNO生成への関与など、数多くの薬理学的作用が注目されている。アルギニンはアルギナーゼによりプロリンの前駆体オルニチンに変換され、プロリンはコラーゲンの合成に必要であるのでコラーゲン合成を促進する。ラット飲料水中に1%のアルギニンを添加することにより、

コラーゲン、ヒドロキシプロリンの創傷部への集積増加、抗張力の増大などが報告されている（Seifert, E. et al.; Surgery, 84:224-230, 1978）。

【0007】キチンとは、N-アセチルグルコサミンの β -1, 4-結合からなるポリマーであり、キトサンはキチンの脱アセチル化物である。キチンはエビやカニなどの甲殻類のクチクラに多く含まれるため、一般にこれらを原料として分離される。キトサンは一般的に甲殻類由来のキチンを熱濃アルカリ中で脱アセチル化することにより調製される。キチン及びキトサンは、アシル化、トシル化、アルキル化、カルボキシル化、硫酸化などの種々の化学修飾を行うことができ、多様な誘導体が知られている。

【0008】キチン、キトサンは様々な化学および生物活性をもち、食品分野、医用材料分野、化粧品分野、農業分野など多様な範囲にわたって用いられている。特に医用材料分野では、近年、キチン、キトサンにおいても創傷治療効果を有することが知られるようになり、創傷被膜材料として注目されている。これら創傷被膜材としては、キチン、キトサンを他の高分子や不織布と共にフィルム状やスポンジ状に成形したものなどが用いられている（「キチン、キトサンハンドブック：キチン、キトサン研究会編、技報堂出版、1995年；キチン、キトサンの創傷治療への応用：重政好弘、南三郎、化学工業、6月号、463～468頁、1994年」）。

【0009】また、キチンを粉末化し、創傷治療剤として使おうとする提案（米国特許、3632754号）もされている。同様に、キチンおよびキトサンを懸濁液状、綿状、スポンジ状、粉末状またはポリエステル不織布との複合体などに加工し、創面に投与または被膜することにより、発赤、熱感、疼痛などの副作用がなく、鎮痛効果、良好な肉芽組織の増生と、キチンについては上皮形成、キトサンについては化膿防止にすぐれ、瘢痕形成の見られない皮膚再生を伴う創傷治療が報告されている（Okamoto, Y. et al. J. Vet. Med. Sci., Vol. 55, p743, 1993）。

【0010】キチン、キトサンを含有する軟膏剤については、熱可塑性ゴムまたは熱可塑性樹脂の基剤中にキトサンを混合し、クリーム状、軟膏状とする塗布剤が提案されている（特開昭62-221357号公報）。また、軟膏組成物の製造方法として、ワセリン、グリコール類などにキチン微粉末を分散させ、クリーム状の使用感良好な軟膏を作製し、創傷部に塗布することが提案されている（特公平7-53660号公報）。

【0011】一方、外用剤として用いられる軟膏基剤には、油脂性軟膏基剤、乳剤性軟膏基剤、水溶性軟膏基剤、ローション剤基剤などがある。これらのうち、油脂性軟膏基剤の特徴として、皮膚の保護作用、角層の柔軟

(3)

特開平10-175857

作用、痂皮の軟化・脱落作用、肉芽形成作用、刺激性が低いことなどが挙げられる。油脂性軟膏基剤のひとつであるゲル化炭化水素基剤は、白色ワセリンの温度に対する不安定さを補う目的で作られた軟膏基剤である。ゲル化炭化水素基剤は温度変化に安定であり、また配合剤と無反応性であるため、粉末剤から液状剤にいたるまで広く配合可能な基剤である（川島真、臨床と薬物治療、第11巻、第4号、416～419頁、1992年）。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】上述のように、創傷を受けた生体にとっては全身の管理としての栄養管理が重要であり、創傷体回復のために適切な栄養投与として、グルタミンやアルギニンの投与が行われている。輸液療法によるアルギニン投与などの他に、創傷部位においてもグルタミンやアルギニンが創部においてコラーゲン合成を高めることが考えられ、創傷部位に投与する適切な外用療法が望まれている。

【0013】一方、創傷部位における肉芽形成や表皮再生を促進する治療剤として、キチン、キトサンが創傷治療用の被膜材として臨床応用されており、不織布状、スポンジ状の創傷被膜材などが用いられている。しかしながら、キチン、キトサンのこれらの治療剤は、平坦で浅い創面に対しては密着性がある程度は確保されるが、創傷部の動きなどに伴い、密着性、被膜性が低下する。また、創面の深い創傷や凹凸のある創面に対しては十分な密着性を得ることはできず、キチン、キトサンのもつ創傷治癒効果が十分に発揮されない。一方、粉末状のキチン、キトサンにおいては、凹凸のある創面にも比較的投与し易いが、創面において粒子の凝集などが起こり、均一な投与が難しい。懸濁液では創部の浸出液により液剤が拡散し、十分な効果が期待できない。また、粉末や懸濁液では創部の被膜性が低く、創部の保護が十分ではない。

【0014】また、キチン、キトサンの軟膏剤については、従来から提案されているが、軟膏剤としての創傷治癒効果の面から、臨床上有用な基剤の選択や基剤との配合については何ら見出されておらず、キチン、キトサンの創傷治癒効果は臨床応用において十分に発揮されていないのが現状である。また、ゲル化炭化水素からなる軟膏剤は肉芽形成作用などの創傷治癒効果を有しているものの、重篤な創傷に対する効果は十分に強くないという問題点がある。

【0015】本発明は上記問題点を解決するものであり、請求項1記載の発明（以下、本発明1という）の目的は、グルタミンやアルギニンの創傷部位における治癒促進作用を発揮させた、より高い創傷治療効果をもつ創傷治療剤を提供することにある。また、請求項2記載の発明（以下、本発明2という）の目的は、グルタミンやアルギニンの創傷部位における治癒促進作用を発揮させると共に、キチン、キトサン又はこれらの誘導体の創傷

治療効果をより発揮させた、より一層高い創傷治療効果をもつ創傷治療剤を提供することにある。

【0016】

【課題を解決するための手段】本発明1の創傷治療剤は、グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種を含有するゲル化炭化水素からなる軟膏剤であることを特徴とする。

【0017】以下、本発明1について説明する。

【0018】本発明1で用いられるグルタミン、アルギニンは、特に、限定されず、市販のいずれも使用可能である。また、これらの誘導体としては、例えば、酸化物（例、グルタミン酸）、リン酸化物（例、ホスホアルギニン、グルタミルリン酸など）、水酸化物などが挙げられる。

【0019】本発明1で用いられるゲル化炭化水素は、従来から軟膏剤に使用されてきたいずれのゲル化炭化水素も使用可能であり、例えば、プラスチック（商品名、大正製薬社製）、親水性プラスチック（商品名、大正製薬社製）などが挙げられる。上記プラスチックについて、詳しく説明すると、流動パラフィンにポリエチレン樹脂を5～10重量%の割合で加えてゲル化したゲル化炭化水素である。

【0020】本発明1の創傷治療剤中の、グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種の含有量は、小さくなるとグルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種の有する創傷治癒促進作用が十分に発揮され難くなり、大きくなると本治療剤の有する皮膜効果が十分に発揮され難くなるので、0.001～60重量%が好ましく、0.01～30重量%が更に好ましい。

【0021】本発明1の創傷治療剤の投与量は、使用目的、症状などにより適宜選択されるが、通常は1日当り10ng/kg～10g/kg程度の範囲である。また上記創傷治療剤を1～4回/日に分けて投与することももちろん差し支えない。

【0022】本発明2の創傷治療剤は、更に、キチン、キトサン又はこれらの誘導体を含有する請求項1記載の創傷治療剤である。

【0023】以下、本発明2について説明する。

【0024】本発明2で用いられるキチン、キトサン又はこれらの誘導体は、特に、限定されず、市販のいずれも使用可能である。上記、キチン又はキトサンの誘導体としては、キチン又はキトサンに、アシル化、トシル化、アルキル化、カルボキシル化、硫酸化などの種々の化学修飾がなされた誘導体が挙げられる。

【0025】本発明2の創傷治療剤中の、キチン、キトサン又はこれらの誘導体の含有量は、小さくなるとキチン、キトサン又はこれらの誘導体の有する創傷治療効果が十分に発揮され難くなり、大きくなると本治療剤の有する皮膜効果が十分に発揮され難くなるので、0.00

(4)

特開平10-175857

1～60重量%が好ましく、0.01～30重量%が更に好ましい。

【0026】本発明2の創傷治療剤の投与量は、使用目的、症状などにより適宜選択されるが、通常は1日当り10ng/kg～10g/kg程度の範囲である。また上記創傷治療剤を1～4回/日に分けて投与することももちろん差し支えない。

【0027】

【作用】前述のように、グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体は創傷治癒促進作用をもつが、被膜剤などとして創傷部位に直接投与することは行われていなかった。また、ゲル化炭化水素からなる軟膏剤は、創傷治癒効果や創傷保護作用などをもつ。本発明1の創傷治療剤は、グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体のもつ創傷治癒促進作用を、創傷部位に直接作用させると共に、ゲル化炭化水素からなる軟膏剤とすることにより、ゲル化炭化水素のもつ創傷治癒効果や創傷保護作用などと、相乗されて高い創傷治療効果を有する。

【0028】本発明2の創傷治療剤は、グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種のもつ創傷治癒促進作用と、ゲル化炭化水素のもつ創傷治癒効果や創傷保護作用などが相乗されて高い創傷治療効果を有すると共に、グルタミン、アルギニン及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも一種がキチン、キトサン又はこれらの誘導体と共に、軟膏剤中に存在することにより、キチン、キトサン又はこれらの誘導体のもつ創傷治癒効果が、さらに相乗されて、著しく高い創傷治療効果を有する。

【0029】また、本発明1又は本発明2において、軟膏剤中のゲル化炭化水素の役割としては、更に、創面を柔軟に被覆し、創傷が治癒し易い環境を維持し、細菌などの感染を防御すると共に、被膜性に優れ、創面に塗布し易いという利点を付与する。また、ゲル化炭化水素は、軟膏剤とすると、単独でも肉芽形成促進作用を示し、また、温度変化に対する安定性も付与する。

【0030】

【発明の実施の形態】

（実施例1）Ｌ－アルギニン粉末（ナカライテスク社製）0.5重量部を、プラスチベース（大正製薬社製）99.5重量部に十分に分散、混入するまで、乳鉢上で混練して軟膏剤を得た。

【0031】（実施例2）Ｌ－グルタミン粉末（ナカライテスク社製）0.5重量部を、プラスチベース（大正製薬社製）99.5重量部に十分に分散、混入するまで、乳鉢上で混練して軟膏剤を得た。

【0032】（実施例3）Ｌ－グルタミン酸粉末（ナカライテスク社製）0.5重量部を、プラスチベース（大正製薬社製）99.5重量部に十分に分散、混入するまで、乳鉢上で混練して軟膏剤を得た。

【0033】（実施例4）キチン粉末（生化学工業社

製）1重量部を乳鉢で微粉末にした後、Ｌ－アルギニン（ナカライテスク社製）量が0.5重量部となるように、Ｌ－アルギニン（ナカライテスク社製）水溶液を添加し凍結乾燥を行ったものを、プラスチベース（大正製薬社製）99.5重量部と共に、乳鉢に供給し、十分に分散、混入するまで混練して軟膏剤を得た。

【0034】（実施例5）キトサン粉末（生化学工業社製）1重量部を乳鉢で微粉末にした後、Ｌ－アルギニン（ナカライテスク社製）量が0.5重量部となるように、Ｌ－アルギニン（ナカライテスク社製）水溶液を添加し凍結乾燥を行ったものを、プラスチベース（大正製薬社製）99.5重量部と共に、乳鉢に供給し、十分に分散、混入するまで混練して軟膏剤を得た。

【0035】（比較例1）プラスチベース（大正製薬社製）のみからなる軟膏剤を得た。

【0036】（比較例2）Ｌ－アルギニン粉末（ナカライテスク社製）を生理食塩水に溶解させ、0.5重量%のＬ－アルギニン含有生理食塩水を得た。

【0037】（比較例3）Ｌ－グルタミン粉末（ナカライテスク社製）を生理食塩水に溶解させ、0.5重量%のＬ－グルタミン含有生理食塩水を得た。

【0038】薬理試験

試験例1 糖尿病マウス皮膚欠損モデルに対する作用
実施例1～5、比較例1～3の創傷治療剤の創傷治癒促進効果を以下のようにして試験した。

【0039】6週令雌性糖尿病マウス（db/db）を日本クレア社から購入し、15日間予備飼育した後、体重24～42gのマウスを実験に供した。バリカンとシェーバーを用いてマウス背部皮膚を刈毛した。5日後、エーテル麻酔下で背部正中線を中心に肩甲部にまたがる直径16mmの欠損部を眼科用ハサミを用いて作成した。実施例1～5、比較例1については供試軟膏剤25mgを創面（2cm²）に塗布した。比較例2、3については供試水溶液25μlを創面（2cm²）に投与した。この後、それぞれ、創面を上からポリウレタンフィルム材（ジョンソン社製、商品名 バイオクルーシブ）で覆った。投与は、欠損作成日を0日目として、0、2、5、7、9日目に1日1回ずつ行った。創傷治癒効果は、ノギスを用いて欠損部の短径、長径を測定し、欠損部を楕円とみなして欠損部の面積（短径×長径×3.14÷4）を求め、初期（0日目）の欠損部面積に対する、測定日の欠損部面積の割合（これを、面積率という）を求めることにより評価した。

【0040】コントロールとしては、薬剤の投与をしないことの他は上記操作と同様に行った。

【0041】本試験はそれぞれ5頭のマウスを用いて行い、欠損部面積はこれらのマウスについて得られた欠損部面積の平均値を取った。この試験の欠損作成12日目の面積率を表1に示す。

【0042】

(5)

特開平10-175857

【表1】

		創 傷 治 療 剤	面積率 (%)
実 施 例	1	0.5重量%アルギニン含有プラスチック軟膏	58
	2	0.5重量%グルタミン含有プラスチック軟膏	54
	3	0.5重量%グルタミン酸含有プラスチック軟膏	53
	4	0.5重量%アルギニン、1重量%キチン含有プラスチック軟膏	44
	5	0.5重量%アルギニン、1重量%キトサン含有プラスチック軟膏	42
比 較 例	1	プラスチック軟膏	85
	2	0.5重量%アルギニン含有生理食塩水	93
	3	0.5重量%グルタミン含有生理食塩水	91
		コ ン ト ロ ー ル	91

【0043】表1から判るように、本発明1の創傷治療剤（実施例1～3）は、プラスチックのみからなる軟膏剤単独；アルギニン液剤；グルタミン液剤などの従来から知られている創傷治療剤に比べて高い創傷治癒効果を示すことが示された。また、本発明2の創傷治療剤（実施例4、5）は、本発明1の創傷治療剤よりもより一層高い創傷治癒効果を示すことが示された。

【0044】

【発明の効果】本発明1の創傷治療剤の構成は、上記の

通りであり、グルタミン、アルギニン、これらの誘導体の創傷治癒促進作用をより発揮させた、高い創傷治療効果をもつ創傷治療剤を提供することができる。

【0045】本発明2の創傷治療剤の構成は、上記の通りであり、グルタミンやアルギニンの創傷部位における治癒促進作用を発揮させると共に、キチン、キトサン又はこれらの誘導体の創傷治癒効果をより発揮させた、より一層高い創傷治療効果をもつ創傷治療剤を提供することができる。